

گزینه های روزانه و لیمیک خانوادگی

شرح بیک مورد

دکتر هوشنگ سعادت دکتر فیروز پناهی

باتالیپور و تئین «مواج»، بادا نسیمه‌ای کمتر از ۶۰٪

IV - افزایش انحصاری لیپوپروتئین های بسیار سبک (VLDL)

V - شیلومیکرونی ناشتا همو اه با افزایش VLDL در این اواخر ما فرست یافته که یک بیمار عبتی به تیپ [۱] را بررسی کنیم و آنچه در زیر می‌آید ماحصل این بررسی است.

شرح حال بیمار

الف - عیم - ۲۵ ساله ، مرد ، اهل همدان ، دانش آموز سپس بیاز بعلت درد مفاصل (بیشتر دست و پا و گردن) ، درد ناحیه جلوی قلب از دوازده سال قبل در تاریخ ۱۳۵۱/۷/۳ در بخش طبی چهار مرکز پزشکی پهلوی بستری شده است .

درد از شست پا شروع شده که ابتدا در پای راست بوده و سپس پای چپ بیمار گرفتار شده است . درد از ابتدا ناگهانی بوده که بوسیله درمان مابنی سیلین و آسپرین بیمار حکوب شده است . چهار سال بعد ابتدا یک زانو و سپس زانوی دیگر بیمار درد گرفته است . بطود کلی این دردها مهاجر بوده و همزمان با درد شست پا در زانوی بیمار توین کولهای بدون دردی پیدا شده است . این برجستگی ها کم روبه گسترش گذاشته و بتدریج در ناحیه آرنج و پند انگشتان بیمار عم پیدا شده است مفصل آرنج و مچ دست بیمار تاکنون درد ناک نشده است .

درد مفاصل بیمار با استراحت و یا حرکت کردن تغییری نمی کند .

سابقه بیماری های کودکی را بیاد ندارد . قبل از هیچگاه در

اختلالات متابولیسم لیپیدی اخیراً مورد توجه قرار گرفته است و هر هفته وعده اطلاعات جدیدتری در زمینه ارتباط لیپیدها با حالات مرضی مختلف در نشریات پژوهشی منعکس میگردد . اخیراً نیز مجلدی [۱] بالتمام به امر لیپیدها اختصاص یافته و همین مؤید توجه روزافزونی است که لیپیدها بحق شایسته آند .

آنچه بنام لیپید رخون می باشیم عبارت است از تری گلیسریدها ، فسفولیپیدها و کلسترول .

هیپر لیپیدی ها گاه تبیجه ای از یک کیفیت مستقل دیگر از قبیل خود رن غذا ، آبستنی یا بیماری های کبدی و هموپاتیها و آندو کرینوپاتیها ، نقرس و دیابت و گاه اصلی و در اینصورت بیشتر موروث است .

لیپیدها هیچگاه درخون آزادانه گردش نمی کنند بلکه با پروتئین پیوند دارند و مجموعه حاصل را لیپوپروتئین می نامند ، برای رده بندی لیپوپروتئین ها و بیماری های ناشی از فرزونی و کاستی آنها کوششهای بسیاری شده و امر وذه طبقه بندی فرد ریکسون [۲] را ، نه بعلت دقت و کمال ، بلکه بیشتر بعلت سهولت گفت و شنود یانگکارش همگان پذیرفته اند . بر مبنای این سیستم لیپوپروتئین ها را به ۵ نوع یا تیپ تقسیم میکنند ، بدینقرار :

I - شیلولیپید و نمی ناشتا

II - افزایش لیپوپروتئین های سبک (LDL)

اگر LDL طبیعی باشد نوع IIa

اگر LDL افزوده باشد نوع IIb

III - وجود شکل بیناینی لیپوپروتئین

- شمارش گویچههای سفید و فرمول طبیعی .
 - اسید اوریک ۶۰ میلی گرم درصد ۱۳۵۲/۱۳۵۱/۷ از تاریخ ۱۸/۴/۱۳۵۱ تا ۱۴/۱/۱۳۵۲ بین ۴۷۵ و ۸۸۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر متغیر بوده است.
 - الکتروفورز پروتئین های خون در حدود طبیعی .
 - الکتروفورز لیپوپروتئین ها نمودار یک افزایش نمایان بتالیپوپروتئین بدون افزایش ماقبل بنا است .
 - نسبت درصد لیپوپروتئین عا بقرار ذیر است: اسیدهای چرب آزاد ۸۰٪ ، ماقبل بتالیپوپروتئین ۰٪ ، بتالیپوپروتئین ۶۹٪ ، گاما ۱۱٪ ، شیلومیکرون ۴۰٪
 - لیپید توtal ۱۸۵ میلی گرم درصد .
 - تست تحمل گلوکز در حدود طبیعی .
 - تست لاتکس منفی
 - تیجس سلول LE منفی
 - رادیو گرافی مهره ها طبیعی .
 - در پرتو نگاری ریه در هر دو طرف تصاویر تیره و مدور شبیه به متاستاز کانسر وجود دارد که امکان گزاناتوماتوز ریوی را طرح می سازد. بیوپسی از ریه بیمار انجام گرفت ، ولی ضایعات گزاناتومی تیپیک بدست نیامد همچو بیوپسی باز ریه هم متأسفانه امکان پذیر نشد .
 - جذب ید رادیواکتیف و ETR در حدود طبیعی و در اسکن تیروئید اندازکی بزرگتر از طبیعی .
 - در بیوپسی آزمایش ریزنی بینی از منطقه گزاناتومی بر روی زمینه ای از بافت فیبروھیالن تمدد زیادی ماکروفاز از نوع لیپوفاژ مشاهده شد. در بعضی نقاط بلورهای کلسترول نیز مشاهده می شود . در قسمت محيطی فیبروسیت زیادتر است .
- پیشرفت بیماری**
- در خلال مدتی که بیمار در مرکز پزشکی پهلوی بستری بوده است مهمترین شکایات دردهای در گردن و پاها و دردهای جلوی قلبی بوده است در الکتروکاردیو گرافی مسلم شد که بیمار دچار ایسکمی قلبی محتملا ناشی از تنگی عروق کرونر است .
- سوغی در تراحیه شکم در طرف راست ناف وجود دارد که با توجه به دردهای شکمی شدیدی که بیمار پیدا می کند شاید گرفتگی یا تنگی در عروق مزانتریک در کار باشد . آرتریو گرافی بعلت و خامت حال بیمار امکان پذیر نشد .
- در ناحیه تیروئید در طرف راست سوغی شنیده می شود که محتملا آنهم ناشی از تنگی شریان تیروئید است .
- در تاریخ ۱۳۵۲/۱/۲۹ بیمار بعلت عدم توانایی حرکت

بیمارستان بستری نشد و در سابقه خانوادگی نکته قابل ذکر اینست که یک خواهر ۲۹ ساله بیمار حدود یکسال است پایش درد می کند که تشخیص روماتیسم داده شده است و یک خواهر سی ساله بیمار دردهای شکمی و برجستگی های گزاناتومی روی پوست داشته و در سن ۳۰ سالگی بعلت انفارکتوس قلبی فوت کرده است .

بیمار تبدیل ندارد فشار خون متغیر و حدود $\frac{14}{8}$ و $\frac{8}{6}$ ، بین ۹۰ دردسته است .

معاینات بالینی

جوانی است با جثه متوسط و در پوست بدن نکته عرضی در وجود ضایعات گزاناتومی با بعد 4×2 سانتیمتر در آرنج راست ، 3×2 سانتیمتر در آرنج چپ ، جوشگاهی در زانوهای چپ و راست در سطح اکستانتسورهاست . ضایعات گزاناتومی در تاندون آشیل پای چپ هم هست . جوشگاهی روی سر و جوده دارد که بادگاری از عمل لبیوم است در ناحیه سین در دو طرف هم دو گزاناتوم برجسته و قرمزتر با پایه پهن وجود دارد . در روی تاندونهای دست برجستگی هایی باندازه نخود حس می شود . روی گوشه چپ چشم راست بیمار ضایعه گزاناتوما با بعد 2×2 میلی متر مشاهده می شود این ضایعات برجسته هستند ورنگ آن در اطراف صورتی پررنگتر و در وسط کمر نگاتر و در لمس نسبتاً سفت اند .

روی قرنيه چشم بیمار (در عر دو طرف) در قسمت بالا و پائین دوقوس کدر و سفیدرنگ بعنی یک میلی متر وجود دارد . چشم های بیمار استراپس انترون دارد .

گوش و حلق و بینی ظاهرآ طبیعی است و تنها گوش چپ بگفتہ بیمار سنگین شده است .

تیروئید بیمارقابل لمس نیست ولی درسمع آن در طرف راست یک سوغل سیستولی شنیده می شود .

در توراکس نکته مرضی مهمی ندارد درسمع قلب و رید طبیعی است در شکم کبد و طحال قابل لمس نیست و نکته مرضی ندارد : جز آنکه درسمع در بالای حفره خاصره ای راست نزدیک ناف سوغل سیستولیک شنیده می شود .

نتیجه معاینه ته چشم : ۱- قرنیه کوچکتر از حد معمول ; ۲- استراپس انترون ; ۳- روی قرنیه در عر دو طرف حلقة سفید رنگ تر و نتوکسون که در بالا و پائین کاملا واضح است ; ۴- ته چشم سالم است .

بررسی های آزمایشگاهی

- آزمایش ادرار ، قند و اوره طبیعی بود .
- سدیماناتاسیون ساعت اول ۱۲ میلی متر .
- همو گلوبین ۱۴/۵ گرم ، هماتوکریت ۴۸٪

در جدول ۲ میتوانیم ترکیب لیپیدی و پروتئین‌های پلاسمای دارای بینیم. با بررسی این جدول درمی‌باییم که در LDL مقدار کلسترول خیلی زیاد و مقادیر تری‌گلیسرید خیلی کم است و این لیپوپروتئین حامل و ناواقف است. همان افراده شدن این لیپوپروتئین‌ها کافی برای بالا بردن کلسترول است بدون آنکه گلیسریدها افزایش یابند. بهمین دلیل افزایش LDL را به اعتبار آنکه با افزایش تری‌گلیسریدها همراه باشد یا نباشد بهدو دسته فرعی Ia و IIb تقسیم کردند.

جدول ۲

ترکیب لیپیدی و پروتئینی لیپوپروتئین‌های پلاسمای

HDL	LDL	VLDL	شیلو میکرون	
۱۸	۴۳	۱۳	۵	کلسترول
۲	۱۰	۶۵	۹۰	تری‌گلیسرید
۲۰	۲۲	۱۲	۴	فسفولی‌پید
۵۰	۲۵	۱۰	۱	پروتئین

نتایج به حسب پورسا نخاز عجت‌آمی کلی لیپید و پروتئین هر خانواده لیپوپروتئینی بیان شده است.

چون VLDL و شیلو میکرون ذرات بزرگی دارند میتوانند نور وارد را پخش و منتشر کنند و بدینسان اگر غلطنشان کافی باشد پلاسمای را کدر یا شیری می‌سازند. دانسیته شیلو میکرون اندک است، بدین معنی که پس از ۱۲ ساعت یک لایه خامه‌ای بر روی پلاسمای تشکیل می‌دهد که در زیر آن لایه ذلایل قرار می‌گیرد. عکس VLDL در همین شرایط بطور یکنواخت در پلاسمای پخش استه ذرات LDL و HDL کوچکترند و غلطنشان هرچه باشد هرگز سبب پدیده کدورت پلاسمای نمی‌شوند.

نکته مهم آنست که نباید لیپوپروتئین‌ها را خانواده‌ای کاملاً عجزاً بحساب آورد، زیرا بنابر شواهدی هم پخش لیپیدی و هم پخش پروتئینی در بدن با هم در حال تبادل دائم هستند. مثلاً دلایل کافی دردست است که LDL کلاً یا جزئی ناشی از تلاشی VLDL است [۳].

چنان‌که در مقدمه آمد هیپر لیپوپروتئینی‌هارا به پنج نوع یا تیپ تقسیم کرده‌اند.

بیمار ما یک مورد گزانتنوماتوز هیپر کلسترولامیک خانوادگی یا نوع دوم هیپر لیپوپروتئینی است. در تیپ II یا نوع دوم مقدار بتألیف لیپوپروتئین‌ها افزایش می‌باید، لذا میتوان آنرا هیپر بتالیپوپروتئینی نامید از آنجاکه این کیفیت گاه مجرد و گاه توانم با افزایش ماقبل بتألیف پروتئین (lipoprotein prebeta) است تقسیم بندی فرعی دیگری در سال ۱۹۷۰ پیشنهاد

هر دوپا (پاراپلزی) و اختلالات اسفنکتری در بخش بستری شد و با توجه به علائم موجود یک ضایعه عروقی نخاع مطرح گردید. با فیزیوتراپی و درمان علای طبی دیگر، تحرک پایا نداشت بهبود نشان میدهد. در درمان بیمار از کولستیرین، داروهای رگ‌گشاو نیکوتیلولیل استراترین و داروهای ضد درد و این اوخر کورتیکوستروئید استفاده شد. اثر درمان بر وی کلسترول خون بسیار ناچیز و بر روی علائم بالینی گذرا بوده است و تنها در دفعات شدید جلوی قلبی و گردن بیمار با کورتیکوستروئید بهبود نشان میدهد.

بحث

مهمنترین لیپیدهای پلاسمای عبارتند از گلیسرید و فسفولی‌پید لیپیدهای در آب محلول نیستند و از این‌ها در دام پیوند با پولی‌پپتیدها در بدن گردش می‌کنند. مجموعه لیپید و پولی‌پپتید را لیپوپروتئین مینامند. چهار خانواده لیپوپروتئینی در پلاسمای فرد سالم غیر ناشتا میتوان یافت، بتربیتی که در جدول یک آمده است.

جدول یک - رده‌بندی لیپوپروتئین‌های پلاسمای

بحسب روشهای مختلف کار

رده‌فلاوتاسیون با واحد S _f اولترا سانتریفیوز تحلیلی analytical ultracen-	دانسیته او لتراسانتریفیوز مقدارهای preparative ultracen-	تحرک در الکتروفورز کاغذی یا زل آکواروز
بیش از ۴۰۰	شیلو میکرون کمتر از ۰/۹۵	(۱) شیلو میکرون (حرکتی ندارد)
۴۰۰ تا ۲۰	با دانسیته خلی کم * VLDL ۰/۹۵ - ۱/۰۰۶ pre beta	(۲) ماقبل بتا (آلفا دو)
۲۰ تا ۰	با دانسیته کم + LDL ۱/۰۰۶ - ۱/۰۶۳	(۳) بتا
	با دانسیته زیاد × HDL ۱/۰۶۳ - ۱/۲۱	(۴) آلفا (آلفا یک)

Very Low Density Lipoprotein
Low Density Lipoprotein
High Density Lipoprotein

* مخفف عبارت
+ مخفف عبارت
× مخفف عبارت

علل نوع II

أنواع ثانوي

عیوب تیر و ئیدی ، سندروم فروتیک ، انسداد مجاری کبدی ، پورفیری حاد و ندرتاً یک نوع اختلال خود اینمنی (اتوایمون) بصورت پیدایش پادتن در برابر لیپوپروتئین های پلاسمای خون جاری در دیابت هیپر لیپیدی از نوع IV یا V و محتملاً ناشی از نارسائی طولانی تراوش انسولین است [۶].

گاه پنداشتها ند در باره ای افراد مبتلای به هیپر کلسترولمی مجرد یک نوع کم کاری خفیف تیر و ئید وجود دارد که منحصراً در متا بولیسم کلسترول اثر میگذارد . ولی اثبات این گونه عیگز و دم های کم نشانه Subclinical مستلزم بست داشتن مدارک مقنن و بی گفتگو تری است .

در هیپر آلبومینمی یا آنالبومینمی و سقوط فشار انکوتیک ، کبد به چاره جوئی بر می خیزد و مقداری پروتئین بخصوص آپوپروتئین های A و C می سازد که طبعاً حامل و ناقل لیپوپروتئین های من بوظمه هستند . در هیپر گلو بولینمی گلو بولین های افزایش یافته اند که گرایشی بسوی لی پیدها دارند و بدینسان هیپر لیپمی حاصل می شود [۷].

أنواع أوليه

در این جا هیپر بتالیپوپروتئینمی اولیه است و اختلال متا بولیک دیگری در کار نیست . اکثریت افراد مبتلی در این گروه ناقل ژن ه - خ (هیپر بتالیپوپر و تئینمی خانوادگی هستند) (Familial Hyperbeta lipoproteinemia = F. H.) و جماعت دیگری بتالیپوپروتئینمی بعلل دیگر (علل پیرامونی و محیطی environment و عوامل چندگانه polygenic) دارند .

هیپر بتالیپوپروتئینمی خانوادگی

بتر تبیی که ذکر ش رفت بیمار ما یک گزاناتوماتوزناندوئی هیپر کلسترولمیک خانوادگی دارد . باین بیماری از زمانی که شناخته شده تاکنون نامه ای زیبادی داده اند که ترتیب تاریخی آن بتفصیل چنین است :

گزاناتوماتوزارثی، گزاناتوم خانوادگی، گزاناتوم بر جسته hereditary Xanthoma_tuberous multiplex متعدد ارشی

گزاناتلامای عمومی ، گزاناتلامای متعدد ، گزاناتوم تاندوئی واخیراً هیپر کلسترولمی خانوادگی اصلی [۸] و گزاناتوماتوز عیپر کلسترولمیک خانوادگی [۹] ولی اسامی عده نه ، از قبیل هیپر بتالیپوپروتئینمی خانوادگی نیز برای بیماری یا گروه بیماریها مناسب نیست بنابراین هنگامیکه اختلال اولیه اشناخته نشده باشد بهمان عیپر لیپوپروتئینمی تیپ II دلخوش

شده ، بدین تعبیر که نوع مجرد را نوع IIa و نوع توأم را نوع IIb خوانده اند [۴].

ویژگی اساسی در این نوع افزایش بتالیپوپروتئین هاست . گرچه در مردم مقدار طبیعی بتا پروتئین ها مطالعات دقیقی نشده ولی در زمینه مقدار کلسترول پلاسما و ارتباط آن با سن و جنس و کاروپیشه اطلاعات اندوهی فراهم آمده است که بنایاً بر این اندک در صورت هیپر لیپوپروتئینی ارتباط دارد ، زیرا مقدار کلسترول در افراد سالم رابطه نزدیک با بتالیپوپروتئین دارد و این بخش از لیپوپروتئین ناقل بخش اعظم کلسترول پلاسماست (جدول ۲).

میزان کلسترول در یک جماعت معین و بین جماعات مختلف و نیز افراد یک جماعت معین متفاوت است . گفته اند که در صورت خوردن مقادیر وافر اسیدهای چرب اشباعی چرب اشباعی کلسترول بالاتر است ولی در این امر هم جای گفتوگو و تأمل هست [۵].

مقدار کلسترول با ضربه ، غذای چرب ، حاملگی ، محتملاً استرس های عاطفی و فصل ارتباط دارد . مقدار کلسترول همگام با من افزایش میباشد .

مقدار طبیعی کلسترول را گاه تا ۲۵۰ میلی گرم در صدمیلی لیتر پلاسما بحساب میآوردند و بنابر تجربیات اخیر بهتر است این حدفاوقانی طبیعی را ۴۰۰ میلی گرم منظور کنیم [۵].

گرچه میزان کلسترول کلی پلاسما را شاهدی از مقدار بتالیپوپروتئین ها میگیرند ولی گاه افزایش بتالیپوپروتئین در کارست ، بدون آنکه کلسترول بالا باشد و این هنگامی است که مقدار لیپوپروتئین های سنگین HDL پائین باشد . گاه نیز هیپر کلسترولمی در کار است بدون آنکه بتالیپوپروتئین ها افزایش یافته باشند و این هنگامی است که مقدار بتایا سایر لیپوپروتئین ها بالاست .

تشخیص نوع IIa

در این نوع پلاسما زلال ، مقدار کلسترول افزوده و مقدار تری گلیسریدها طبیعی است . در الکتروفورز منطقه ای Zonal افزایش رنگ نوار بتا و طبیعی بودن رنگ نوار ماقابل بتا دیده می شود و تشخیص قطعی با اثبات افزایش لیپوپروتئین های سبک (LDL) و طبیعی بودن لیپوپروتئین های بسیار سبک (VLDL) داده می شود . بیمار ما بتر تبیی که ذکر ش رفت گرفتار تیپ IIa هیپر لیپوپروتئینی است .

تشخیص نوع III

در این نوع کلسترول و تری گلیسریدها در افزایش بافتنداند . گاه پلاسما زلال است ، یا اگر مقدار تری گلیسریدها پیش از ۲۰۰ میلی گرم در صدم باشد اندک کدورتی بملت افزایش LDL وجود دارد . در الکتروفورز افزایش نوار بتا و پر بتا دیده می شود . تشخیص قطعی با اثبات افزایش LDL و VLDL داده می شود .



شکل (۲)

بود [۱۰] ، که گاه آنرا باعلامت . H . F . یا هپر بتالیپوپروتئینی خانوادگی (ه . خ) نیز نشان میدهدند.

در بیمار ما علائم نوع ه . خ بخوبی وجود دارد ، که عبارتند از هپر کلسترولی ناشی از هپر بتالیپوپروتئینی ، ضایعات گزاناتومی در پوست و تاندونها و ضایعات زودرس آتروسکلروتیک قلبی و ساقه خانوادگی مرگ زودرس ناشی از آسیب‌های قلبی (دریک خواهر بیمار).

در انوع هموژیگوت علائم کاملترند و ممکن‌لا بیمار ما هم هموژیگوت است زیرا علاوه بر هپر کلسترولی شدید دچار ضایعات گزاناتومی تخت و بر جسته و نیز نارسائی عروق کرونر و ردهای آنژینی است و حملاتی از دردهای مفاصل و آرتریت داشته ولی سدیما . تناسیون بیمار ۱۲ میلیمتر در ساعت اول و عیار آنتی‌استرپتو لیزین در حدود طبیعی است.

درافراد هتروژیگوت کلسترول متغیر و بین ۳۰۰ تا بیش از ۵۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ است . حدوث ایسکمی قلبی در جنس مرد بیشتر است .

ضایعات گزاناتومی — رسوایت زرد رنگی از لیپید هستند که گزاناتوم (از xanthos یونانی یعنی زرد) نامیده می‌شوند و در پوست و تاندونها و پوست دیده می‌شوند (شکلهای ۱ و ۲) این ضایعات در بیمار ما چنان‌که دیده می‌شود . بر جسته‌اند .



شکل (۳)

و بگفته de Genne گزاناتوم تاندونی وجود داشته باشد با قاطعیت تمام می‌توان گفت که یک هپر لیپوپروتئینی تیپ IIa فردریکسون در کارست ، حتی اگر یافته‌های آزمایشگاهی در دست نباشد و یا چیزی خلاف آنرا نشان نداده باشد [۱۱] .

گزاناتومهای ذیر پوست در زانو و زاندهای آرنجی (Olecranon) در هر دو ژنو تیپ دیده می‌شود .

جهتین لیپیدهای موجود در گزاناتومهای ه . خ کلسترول است ولی گاه فسفولیپید و تری‌گلیسریدهای هم دیده می‌شوند . گمان می‌کنند که این کلسترول از خون می‌آید و سنتز موضعی دخالتی ندارد : مسلمان کلسترولی که از راه خون به ضایعات گزاناتومی دیر سدت خوش تحولاتی دیشود . در آزمایش باقی بیمار ما کلسترول دیده شده است .

تظاهرات قلبی

در بسیاری هتروژیگوت‌هایی که علائم قلبی و عروقی ندارند یک سوفل سیستولیک در جلوی قلب و الکترو کاردیو گرام حاکی



شکل (۱)

ضایعات بر جسته در هتر و هموژیگوت‌ها دیده می‌شوند و اغلب در آرنج و پاشنه‌ها قرار دارند (شکلهای ۱ و ۲) گزاناتوم‌های تحت پوست پیامون چشم گزاناتلاما نامیده می‌شوند و گاه در افرادی که هپر لیپمی ندارند نیز دیده شده است در همینجا ذکر این نکته جالب تو جه است که بیمار ما در هر دو چشم کمان کهولوت arc senile یا gérontoxon دارد (شکل ۳) گزاناتوم‌های تاندونی در هر دو ژنو تیپ ه . خ دیده می‌شوند و بیشتر خاص تاندون آشپل (شکل ۲) و سطوح اکستانسیون تاندون‌های دست‌هاستند که گاه سباید گی مفاصل انگشتان می‌شوند . ارزش گزاناتوم‌های تاندونی بسیار است

نحوه توارث ه . خ را خاجا دوریان در لبنان توانسته است بنحو جالبی بررسی کند [۱۹] از مجموع مطالعات این چنین بر می‌آید که از بیک پدر و مادر که هردو هتروزیگوت پسرعمو و دختر عموم دو دنده در نسل دوم سه فرزند طبیعی ، چهار فرزند هتروزیگوت بوده اند در نظر داشتند حاصل شده و این تاحدو دزیادی نسبتهای مندلی مورداً نظارت را بدست میدهد . در کشورهای دیگر مطالعات این چنین کامیاب نبوده است.

مشورت ژنتیکی

اگر پدر و مادر بیک کودک از نسل ه . خ . هتروزیگوت باشند کودک باحتمال ۵۰ درصد هتروزیگوت و باحتمال ۲۵ درصد هتروزیگوت مذکور است که و خامت مرض در این مورد بدید است که در داده چهارم یا پنجم عمر اورا هلاک می‌سازد . در چنین ازدواجی باید در ماه چهارم کودک را آزمود که وجود یا عدم ه . خ در او اثبات شود . اگر هردو والدین هتروزیگوت باشند ، باحتمال ۲۵ درصد فرزند هموزیگوت است . این خطرات را باید برای والدین روش ساخت و در چنین ازدواج های شایسته است حتماً ازاوان کودکی درمان را برقرار کرد .

تشخیص : سه علامت مهم برای تشخیص لازم است : وضع خاص لبپر و تئین در غیاب بیماریهای اولیه دیگر ، تو زیع خانوادگی بیماری براساس قوانین مندل و بالاخره وجود گزاناتوماتوز [۱۰] .

پس از رد کلیه عملی که سبب ایجاد تیپ II می‌شوند در بیماری که ابتلائات قلبی پیش رس یا گزاناتوماتوز دارد باید دریافت که این نابسامانی ناشی از ه . خ است یا نیست و بیمار عومنو یا هتروزیگوت است . بکفتسلک (Slack) حدوث ایسکمی قلبی در هتروزیگوتها بسیار است [۱۸] . در مورد تشخیص بیماری در جای دیگر به تفصیل بحث شده است [۵] .

فیزیوپاتولوژی

با افزایش تولید درنسوج است یا کاهش تخریب و تلاشی کلسترول . موضوع از دیاد جذب گوادش مطرح نیست . بنابر مطالعاتی که انجام شده افزایش تولید شاید چندان مطرح نباشد بلکه موضوع جالب تر کلیرنس مذوفعی کلسترول است که در هموزیگوتها نصف هتروزیگوتها نصف افراد سالم است [۲۰] [بدینسان میتوان دریافت که در ه . خ خللی در برداشت کلسترول از بلاسم در کارست که در افراد هموزیگوت از اشخاص هتروزیگوت نمایانتر و شدیدتر است .

راه اساسی کاتابولیسم کلسترول اصولاً تبدیل آن به املاح صفر اوی است گرچه پنداشتا اند که در ه . خ این تبدیل بکندی صورت میگیرد [۲۱] ، ولی در مطالعات دیگر اختلافی بین دفع

از ایسکمی وجود دارد ولی در انواع شدیدتر و در هموزیگوتها اغلب علائمی از درد عای آثری نی در حال کار یا حتی در حال استراحت وجود دارد . منحنی ECG بیمار ما حاکم از نارسائی واضح عروقی کروز است .

یک خواهر بیمار در این اتفاق کتوس در سن ۳۰ سالگی فوت کرده و خود بیمار شدیداً در معن این خطر است . در کالبد گشائی این بیماران همیشه علائمی از آتروسکلروز عروقی کروز دیده اند .

پس از بیک حمله اتفاق کتوس عقدار ای پیده کاهش عیایا بدوزد ایندر و دوماه پس از اتفاق کتوس را زمان مناسبی برای اندازه گیری لی پیده کتوس را زمان مناسبی برای اندازه گیری اینست که در همان فردای یورش اتفاق کتوس اندازه گیری کلسترول مقادیری بدست میدهد که با سه ماه بعد تفاوت محسوسی نسدارد [۱۳] ، بی گمان وجود ه . خ در حدود ایسکمی قلبی بخصوص در جوانان سهم غیرقابل انکاری دارد [۱۴] .

گاه در سمع قلب علائمی حاکمی از استنوز آورت میشوند و کالبد گشائی بیماران مؤید وجود آتروسکلروز در دریچه آورت شریان کاروئید و سایر عروق است .

در بیمار ما در ناحیه تپه وئید طرف راست سوکل سیستولیک شدید شنیده میشود و سوکل دیگری نیز در طرف راست شکم وجود دارد که میتملا ناشی از ابتلاء عروق محیطی است . آتشیوگرافی این مناطق در بیمار ما انجام نگرفته است . تغییرات لی پیدی در این بیماران گاه عروق مغزی را نیز گرفتار میسازد [۱۶] [از علائم روانی و عصبی در بیماران دو نوبت افسردگی شدید و تمایل به خودکشی و یک پاراپلزی اسپاستیک دیده شده است (ابتلای عروق مغزی و نخاعی ؟) . ابتلای عروق محیطی بنابر مطالعات جدید در هیپر لیپیمی بسیار واپرست . دیده اند که در ۴۴٪ مواد عقدار چربی ناشتا در ۰.۳٪ عقدار تری گلیسریدها بالا بوده است [۱۷] . واين نکته در پاره ای مطالعات قبلی نیز ذکر شده است [۱۸] . اینگونه مطالعات نوید بخش آنند که شاید در پیش گیری از ابتلای عروق محیطی بتوان از تجویز رژیم خاص کاغذه ای پیده طرفی بست [۱۷] .

بررسی توارث

همگان در این امر متفقند که ه . خ ناشی از بیک آلل (allele) موتان اتوزومی مستقر در بیک لوکوس ژنی واحد و دارای تظاهرات واضح در هموزیگوت و تقلیرات خفیف در هتروزیگوت هاست . بیماری خاص کشور یا نژاد معینی نیست ولی در پاره ای مناطق جغرافیایی خیلی واپر است .

(Oxiniacate d'éthanolamine) اکسی‌نیاکات اتانولامین (propyl nicotiloyl - oestratrien -) (nicotiloyl clofibrate) کلوفیبرات (clofibrate)
- داروهای متفقره

کلستیرامین یک رزین مبادله‌کننده آنیونی غیرقابل جذب است که با املاح صفراءوی در محیط روده پیوند می‌باید و مانع از جذب آنها در ایلئوم می‌شود. بینسان املاح صفراءوی بیشتری همراه با مدفعه به خارج راه می‌باید و وارد دوره روده‌ای - کبدی نمی‌گردد و همین باز کلسترول بیشتری را به املاح صفراءوی تجزیه می‌کند و کلسترول خون پائین می‌آید و گزانتومها سیر قهقهائی می‌بند. ولی گاه درمان چندین ماهه با این ماده هم‌سبب کاهش کلسترول پلاسمای شود و در موادی فقط ضایعات پوستی رو به قهقهه می‌رند.

در موادی نیز افزایش کاتابولیسم کلسترول با افزایش سنتز آن در کبد خنثی می‌شود و در اینگونه موادر همراه کردن آن با ماده‌ای که سبب جلوگیری از سنتز کلسترول می‌گردد نتایج خوبی حاصل می‌کند. دودارو در این زمینه یکی کلوفیبرات و دیگری اسید نیکوتینیک است.

کلستیرامین بصورت سوسپانسیون در آب میوه و بمقدار ۱۶ تا ۲۴ گرم در روز تجویز می‌شود. داروجذب نمی‌شود و آثارهای نداده ولی ندرتاً بیوست، نفخ یا استاتوره میدهد. سندروم ناشی از سوء جذب و یتامین‌های محلول در چربی در صورت تجویز رژیم و یتامین‌دار دیده نمی‌شود. این دارو را ما بمیزان ۱۲ گرم در روز به بیمار دادیم و اثر آن چندان درخشان نبود. شاید طول مدت درمان کافی نبوده است.

اسید نیکوتینیک

از ۱۹۵۵ که اثر پائین آورده کلسترول اسید نیکوتینیک شناخته شد [۲۴] این ماده را بمیزان وسیع در تیپ II اولیه بکار برده‌اند. مقدار استعمال از ۲۵۰ میلی گرم شروع می‌شود و گاه تا ۱۲ گرم در روز می‌رسد.

کلسترول در ظرف دوهفته شروع پائین‌آمدن می‌کند و تا زمانی که درمان ادامه دارد پائین می‌ماند. گاد آنرا برتری که در بالا گفته شد با کلستیرامین هنگفت اسید نیکوتینیک و بدمدت طولانی آسیبهای تجویز مقادیر هنگفت اسید نیکوتینیک را تشکیل دهد. کمک کارдан تقدیمه لازم است.

داروها

اسکسی‌نیاکات اتانولین یا نواسیل (Novacyl) در پائین آورده کلسترول و تری‌گلیسرید هردو مؤثر است. دارو عوارضی

اسیدهای صفراءوی از راه مدفعه بین افراد شاهد و مبتلى به خ دیده نشده است. شاید دفع اسیدهای صفراءوی بمقدار طبیعی علیرغم وجود هیپرکلسترولمی شدید نموداری از اختلال در آهنگ تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراءوی در مقام مقایسه با افراد طبیعی باشد.

رویهمرفه چنین بنظر می‌رسد که در ه . خ . اختلالی در دفع کلسترول ازپلاسمای وجود دارد که از اما ناشی از کاهش تبدیل آن به اسیدهای صفراءوی نیست و افزایش کلسترول خون جبران این کیفیت است ، بدین معنی که میزان دفع کلسترول ازپلاسمادر حدود طبیعی باقی می‌ماند.

اندیشه‌هایند که شاید اختلال در ناسامانی کاتابولیسم آپوپروتئین (apoprotein) خاص LDL باشد [۲۲] و یکی از موتان (mutant) خاص مسبب اختلال کاتابولیسم لیپوپروتئین در حقیقت یک آپولیپوپروتئین غیرعادی می‌سازد و یافته‌های اسلک و میلان (Mills) در زمینه ترکیب لیپیدی LDL در ه . خ [۲۳] و مطالعات مایان (Myant) (در زمینه متابولیسم استرهای کلسترولی LDL مؤید همین نظر است [۲۰] .

درمان

هدف درمان پائین آورده کلسترول خون است : گرچه رابطه علت و معلولی بین افزایش کلسترول وایسکی قلب مسلم نیست . در موادری که تری‌گلیسریدها مبالا هستند (نوع IIb) بعلت خواص آتروژنی تری‌گلیسریدها (مستقل از کلسترول) شایسته است مقدار آنرا هم پائین آورد .

درمان جهت افراد هموژیگوت هر دو جنس و هتروژیگوت مذکور ضروری است و اگر بسیاری از افراد خانواده گرفتار باشند شایسته است رژیم کلی خانواده تغییر بابد .

رژیم

کلسترول کم ، اسیدهای چرب اشباعی کم و اسیدهای چرب غیر اشباعی باید زیاد باشد و بهتر است نسبت اسیدهای چرب غیر اشباعی به اشباعی حدود ۲ به یک باشد . میزان کلسترول روزانه از ۳۰ میلی گرم نباید تجاوز کند . کالری کلی باید برای تأمین رشد و وزن کافی باشد . باید هیدرات دوکربن ۵۰-۵۵ درصد و چربی ۳۰ درصد رژیم را تشکیل دهد . کمک کاردان تقدیمه لازم است .

در اینجا از چند دارو ، که برخی از آنها در بیمار ما نیز مورد تجویز قرار گرفته‌اند ، نام می‌بریم ، به شرح زیر :

- کولستیرامین (Cholestyramine)

- اسید نیکوتینیک (ac . nicotinique)

بدون آنکه جذب شود و داروی بدی نیست . گاه ایجاد استاتوره
و سندرم سوء جذب میکند . *

بر کنار کردن ایلئوم *Ileal by pass* - گاه ایلئوم را
بکمک عمل جراحی ازمسیر جذب مجدد اسیدهای صفر اوی بر کنار
شی کنند . ولی این عمل اثری دیرپا در پائین نگهداشتن کلسترول
ندارد [۲۷ و ۲۸] و برای پیشگیری ازحوادث هیپر کلسترولمی
الزاجاً باید در دوران کودکی انجام گیرد و بدینسان ، هر چند
اقدامی قهرمانی و اساسی مینماید ، از سایر روشها ، چون تجویز
کلستریامین و داروهای دیگر ، هرگز برقرار نیست .
خلاصه و نتیجه

شرح یک مورد گزاناتوماتوز تاندونی هیپر کلسترولمیک
خانوادگی را که بتازگی در بخش طبی چهار مرکز پزشکی پهلوی
مشاهده شد ، در اینجا آورده ایم . علام مشخصه بیماری ، یعنی
توزیع خانوادگی ، وجود گزاناتومهای تاندونی و پوستی و وضع
خاص لیپوپروتئین های پلاسما تردیدی باقی نمی گذارد که یک
مورد هیپر لیپوپروتئینی تیپ IIa فردیکسون در کارست . یکی از
کیفیات جالب در این بیمار تظاهرات روماتیسمی و دردهای مفصلی
است که در مقاله دیگری بتفصیل خواهد آمد . دربحث این بیمار
اشاراتی به لیپوپروتئین های پلاسما و موقعیت هیپر لیپوپروتئینی
تیپ دو شده است . از درمان های مختلفی که برای این
بیماری پیشنهاد شده در پایان این نوشتہ باختصار ذکری آمده است .

* اخیراً داروهای دیگری بنام دیسفادکس DEAE Cephadex و کولستین پول Colestipol جهت همانعت از جذب مجدد
اسیدهای صفر اوی دردست تحقیق و مطالعه است .

References

- 1-Fredrickson D.S.,Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 2,No. 1, March 1973.
- 2- Fredrickson D. S., Levy R. I. & Lees R. S.: New Engl. J. Med., 276:32-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281, 1967.
- 3-Rifkind B . M.: Lipoproteins and hyperproteinemia Clinic In Endoc. & Metab . 2,3,1973.
- 4- Beaumont J . L., Carlson L. A., Cooper G. R., Fejfar Z., Fredrickson D. S. and Strasser T.: Bulletin of W.H.O 43:891-915. 1970.
- 5- Myant N. B. and Slack J.: and Metab. 2:81-107, 1973.
- 6- Bagdade J. D., Porte Jr. D., Bierman E. L. New. Engl. J. Med. 276:427,1967.
- 7- Clerc M., Lebras M.and Bertrand Ed.: Le Diagnostic Biochimique des Hyper Lipoprotéinémies. Le Concours Méd. 95: 2719,1973.

ندارد و تنها باید در زنان حامله تجویز نشود . دارو و موجب انحراف
متا بو لیسم طبیعی کلسترول نمی شود . در طول مدت درمان گاه این
استنباط بوجود آمد که نواسیل کلسترول بیمارما را پائین آورده است
ولی این اثر گذرا و اندک بود .

نیکوتینولئیل استراترین : ما فرصت یافتهیم که در مورد
ترکیب خاصی بنام نیکوتینولئیل اوستر اترین بررسی کنیم که دارای
دیشه نیکوتینیک و مشتقی از استران (Oestrane) است بر اساس
مطالعات انجام شده در فرانسه این ترکیب می تواند کلسترول خون
را پائین بیاورد . بعلت نامنظم بودن تجویز و عدم اضباط به مارو
مشکلات مالی متأسفانه ارزیابی صحیح تأثیر این دارو امکان پذیر
نشد . شایسته است این ترکیب بمقیاس وسیعتر و بمدت طولانی تر
مورد بررسی و تحقیق قرار گیرد .

کلوفیبرات : اثر دارو بر روی کلسترول کم ، ولی بر روی
تری گلیسریدها بسیار است . مقدار خوراک روزانه ۲ گرم است . گویا
سترن کلسترول را در کبد مختلط میسازد و از این راه تجویز آن
توأم با کلستریامین رواست [۲۵] .

گاه تیر و کسین همراه با یک بلوک که کننده بتا (پروپر انولول
(propranolol) تجویز میشود ولی در صورت وجود علائم ایسکمی
قلبي تجویز آن روانیست [۲۶] و ما نیز به بیمار ندادیم .
نهما میسین بمیزان ۲ گرم در روز کلسترول را پائین میآورد .

- 8- Wilkinson C. F., Hand E. A. & Piegelman M. T.: Ann. Int. Med. 29:671-686, 1948.
- 9- Thanhauser S. J.: Lipidoses. Diseases of the Intracellular Lipid Metabolism, 3rd Edition, P. 102. New York Gruvne and Stratton, 1958.
- 10- Fredrickson D. S. et al. New. Engl. J. Med. 276, 215, 1967.
- 11- Gennes J. L. de & Maunand B. La Rev. Prat. XV 4068-4093, 1965.
- 12- Watson W. C., Buchanan K. D. & Dickson C. Brit Med. J. II: 709, 1963.
- 13- Fyfe T. et al.: Lancet. II: 997-1001, 1971.
- 14- Heinle R. A., Levy R. I., Fredrickson D. S. & Gorlin R. Amer. J. Cardiol. 24: 178, 1969 .
- 15- Patterson D. & Slack J. Lancet, I: 393, 1972.
- 16- Gennes J. L. de, Rouffy J. , Mèm. Soc. Méd. Hôp. Paris. 119: 569--586, 1966
- 17- Greenhalgh R. M. et al. : Lancet , II , 947, 1971.
- 18- Slack J. Lancet . II: 1380, 1969
- 19- Khachadurian A. K.: Amer. J. Med. 37: 402, 1964.
- 20- Myant N. B. The Transport and Turnover of the Plasma Cholesterol In: Plasma Lipoproteins Symposium (1971-London) ed. Smellic, R. M. S., pp. 99-121, London: Academic press, 1971.
- 21- Miettinen T. A. et. al. Acta. Med. Scand. 182: 645,1967.
- 22- Langer T., Strober W. & Levy R.J. Clin. Invest. 48: 496, 1969.
- 23- Slack J. & Mills G.: Clin. Chim. Acta. 29: 15, 1970.
- 24- Altschul R., Hoffer A. & Stephen J. D. Arch. Biochem. & Biophys 54: 558, 1955.
- 25- Moutafis C. D., Myant N. B., Mancini M. & Oriente P.: Cholestyramine and Nicotinic Acid in the Treatment of Familial Hyper Beta Lipoproteinemia in the homozygous form. Atherosclerosis 14: 247, 1971.
- 26- Coronary Drug Project.. J. A. M. A. 7: 996, 1972.
- 27- Johnston I. D. A. et al. : Proc Roy. Soc.Med. 60: 746, 1967 .
- 28- Buchwald H. Circulation 29: 713-720, 1962.